

CZ04/83

REC'D 13 DEC 2004

WIPO

PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
LÉČIVA, a.s., Praha, CZ

podal(i) dne 3.12.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-3294

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



line 9.11.2004



BEST AVAILABLE COPY

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (i)

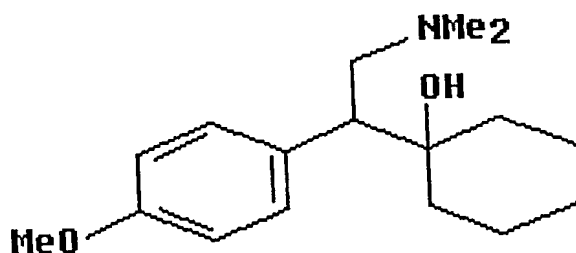
Potahovaná tableta s obsahem venlafaxinu nebo jeho solí s řízeným uvolňováním

Oblast techniky

Vynález se týká potahované tablety venlafaxinu s řízeným uvolňováním, které je realizováno kombinací retardačního efektu v jádře a v potahu tablety.

Dosavadní stav techniky

Látka venlafaxin chemického názvu 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]cyklohexanol, vzorce I



I

byla prvně popsána v patentu US 4 535 186. Přípravek na bázi venlafaxinu je používán k léčbě deprese a úzkostných stavů.

Venlafaxin v běžně používané lékové formě se velmi rychle uvolňuje do krevního oběhu a maximálních koncentrací v krevní plasmě dosahuje po 2 až 4 hodinách po podání a je nutno jej podávat po 6 až 8 hodinách. (EP 797 991). I při tomto častém podávání nelze udržet konstantní hladinu léku v krevní plasmě, vždy se střídají maxima a minima koncentrace. Z těchto důvodů byla řešená léková formy, která by umožnila podávání 1 x denně, věnována mimořádná pozornost.

V patentu EP 797 991 (ř. 11, s. 3) jsou popsány sféroidy nebo částice granulátu, kde je účinná látka smíchána s mikrokrytalickou celulózą (MCC) a hydroxypropylmethylcelulózą (HPMC) zformována do sféroidu a následně potažena směsí

ethylcelulózy a HPMC. Typické složení sféroidu je 30 až 40 % venlafaxinu; 50 až 70 % MCC, 0,25 až 1 % HPMC, potah tvoří 5 až 10 % hmotnosti. V patentu je dále konstatováno, že pokusy o běžný typ tablety s řízeným uvolňováním, to je tablety obsahující gelotvorný derivát celulózy, selhávají. Buď jsou fyzikálně nestabilní (to je mají nedostatečnou kompresibilitu nebo víčkují), nebo není dosaženo rovnoměrného uvolnění za 24 hodin, aby bylo možno je podávat pouze jednou denně (typické je pro toto klasické řešení uvolnění celé tablety v průběhu 8 hodin). Teprve řešení lékové formy na bázi sféroidů přineslo podle uvedeného patentu žádoucí efekt rovnoměrně rozloženého uvolňování během 24 hodin.

V následující tabulce jsou typické hodnoty uvolňování lékové formy podle EP 797 991:

h	Uvolněná %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

Výroba sféroidů je však technologicky náročná a vyžaduje speciální zařízení. Proto byly dále číněny pokusy, jak docílit řízeného uvolňování v tabletě.

Jedno z možných řešení je uvedeno v patentové přihlášce WO 03055475. Principiálně je řízené uvolňování řešeno dvěma různými typy hydrofilních polymerů v jádře tablety, z nichž jeden je vysoce viskózní, zatímco druhý nízkoviskózní, a dvěma různými polymery v potahu tablety, z nichž jeden je vysoce vodou prostupný a druhý málo nebo vůbec neprostupný. Důležitým rysem uvedeného vynálezu je rovněž polyvinylpyrrolidon v jádře, který má zabránit zpětné krystalizaci venlafaxinu v průběhu uvolňování.

Typická formulace podle citované přihlášky je v následující tabulce:

Položka	mg
Jádro	
Venlafaxin hydrochlorid	169,7
Z toho báze	150
Polyvinylpyrrolidon K30	150
Methocel F50P	450
Methocel K100MP	70
Ludipres	173
Talek	5
Mg stearát	2
Potah	
HPMC Pharmacoat 606	22,695
HPMC ftalát	9,726
Tiethycitrát	2,598
Oxid železa	0,788
Titan dioxid	2,373
Talek	0,324

Výroba se provádí rozpuštěním venlafaxinu hydrochloridu a polyvinylpyrrolidonu v ethanolu a tento roztok se ve fluidním granulátoru nastříkuje na Methocel F50P, který představuje nízkoviskózní hydrofilní polymer. Vzniklý granulát se usuší a promíchá s Methocelem K100MP (vysoce viskózní polymer), s Ludipresem (laktóza a polyvinylpyrrolidon) a stearátem hořečnatým. Tato směs se tabletuje. Takto vytvořená tableta se potahuje suspenzí látek určených pro potah ve směsi ethanol a voda.

Hodnoty disoluce takto vyrobené tablety, v časových hodnotách srovnatelných s kapslemi podle EP 797 991 jsou uvedeny v následující tabulce

h	Uvolněná %
2	22
4	39,6
8	60,7

12	74,9
24	95,5

Je zřejmé, že se takto připravenou tabletou podařilo docílit disolučního profilu stejného jako mají dříve popsané sféroidy v kapsli.

Nevýhodou je však stále relativně složitý postup výroby takové tablety, veliký obsah komponent v tabletě a v neposlední řadě velikost tablety (hmotnost asi 1 g), která zejména u starších pacientů může působit potíže s polykáním.

Nyní se však překvapivě ukázalo, že lze vyrobit takovou tabletu s venlafaxinem, která dosáhne žádoucích disolučních profilů, její výroba je přitom jednoduchá a navíc s výhodou dosahuje hmotnosti menší než 0,5 g.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je potahovaná tableta s obsahem venlafaxinu s řízeným uvolňováním, jejíž podstata spočívá v tom, že ve svém jádře obsahuje venlafaxin, popřípadě jeho sůl s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou v množství 20 až 60 % hmotnostních, hydrofilní polymer v množství 30 až 70 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra, a 1 až 3 % hmotnostní vodou špatně prostupného nebo neprostupného polymeru ve svém potahu.

Jako hydrofilní polymer se výhodně použije ester celulózy; jako špatně prostupný polymer se výhodně použije akrylový polymer.

Podstatou vynálezu je i výroba tablet s obsahem venlafaxinu, popřípadě jeho soli s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou, který je používán v terapii úzkosti a deprese. Podstata výroby tablet spočívá v přípravě tabletoviny mísením venlafaxinu a hydrofilního polymeru za sucha, popřípadě s přidáním koloidního oxidu křemičitého a stearátu hořečnatého, s následným briketováním a úpravou velikosti částic tabletoviny. Směs se tabletuje. Takto vytvořená tableta se potahuje vodnou suspenzí látek určených k potahování, tj. vodou špatně prostupného polymeru, popřípadě spolu s talkem a acetyltriethylcitrátem.

Příprava tabletoviny je technologicky jednoduchá, příprava se omezuje jen na energeticky a časově nenáročné technologické kroky. Uvedený způsob přípravy a volba pomocných látek podle vynálezu taktéž zabezpečují velmi dobrou stabilitu přípravku a požadované fyzikální vlastnosti lékové formy a požadovaný disoluční profil shodný s dříve popsányi kapslemi a tabletami s obsahem venlafaxinu.

Ve vynálezu popsaná tableta obsahuje kromě účinné látky venlafaxinu, popřípadě jeho soli s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou, další pomocné látky, kterými se dosahuje řízeného uvolňování, a to hydrofilní polymer, zejména ester celulózy, například Methocel K 100M Premium EP, tvořící jádro tablety, a vodou špatně prostupný polymer, zejména akrylový polymer, například Eudragit L 30 D-55, v potahu tablety. Eudragit L 30 D-55 je 30% vodná disperze aniontového kopolymeru kyseliny methakrylové, solubilizující při pH 5,5. Při pH méně než 5 je film nerozpustný, film se rozpouští postupně od pH nad 5,5. Dále jsou součástí tabletoviny látky upravující tokové vlastnosti tabletoviny a antiadhezivní látky ulehčující proces tabletování.

Pro dosažení požadovaného disolučního profilu je podle vynálezu důležitý hydrofilní polymer, například Methocel K 100M Premium EP, obsažený v jádře, a vodou špatně prostupný polymer, například Eudragit L 30 D-55, obsažený v potahu, a jejich procentuální zastoupení.

V dalším provedení obsahuje tabletovací směs látky zlepšující její tokové vlastnosti a antiadhezivní látky. Nejvýhodnější látkou pro popsanou směs je koloidní oxid křemičitý (silica colloidalis anhydrica), s výhodou v množství 0,1 až 10 %, zvláště výhodně 1 až 5 % hmotnostních, a stearát hořečnatý, s výhodou v množství 0,1 až 10 %, zvláště výhodně 0,5 až 4 % hmotnostních.

Z uvedených směsí je možno připravit tabletovinu smísením za sucha. Pro úpravu tokových vlastností tabletoviny je možno z uvedené směsi připravit briket s následnou úpravou velikosti částic tabletoviny. Z takto připravené tabletoviny se vyrobí tablety, které se následně potahují potahovou látkou, například Eudragitem L 30 D-55, s výhodou v množství 1 až 3 % hmotnostní.

Uvedený postup výroby tabletoviny, jader a potahovaných tablet a volba pomocných látek podle vynálezu umožňují připravit tabletovinu a pevné lékové formy s vynikajícími fyzikálními parametry a požadovaným disolučním profilem.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Venlafaxin 75 mg retard tablety

Výchozí látky	Hmotnost v g
Venlafaxin hydrochlorid	0,0848400
Methocel K 100M Premium EP	0,1750000
Stearát hořečnatý	0,0050000
Koloidní oxid křemičitý	0,0081600
Celková hmotnost jádra v g:	0,2730000
Eudragit L 30 D-55 (30 % vodná disperze) (odpovídá sušině)	0,0200000 (0,006000)
Acetyltriethylcitrát	0,0012000
Talcum	0,0020000
Celková hmotnost tbl. v g	0,2822000

Popis technologie přípravy tablet

1. Mísení I: účinná látka a methocel K 100M Premium EP se mísí v homogenizačním zařízení po dobu 15 minut.
2. Mísení II: přidá se konečná úprava – silicii dioxidum colloidalé a magnesii stearas a mísí se v homogenizačním zařízení po dobu 15 minut.
3. Příprava briketu
4. Mletí – úprava velikosti částic tabletoviny
5. Tabletování
6. Potahování vodnou suspenzí Eudragitu, talku a acetyltriethylcitrátu.

U tablet s řízeným uvolňováním je důležitou veličinou disoluční profil. Disoluční profil u takto vyrobených tablet je ve velmi dobré shodě s již registrovaným a prodávaným přípravkem firmy Wyeth-Pharma GmbH Trevilor retard 75 mg, resp. 150 mg.

Veličina se měřila standardním postupem.

Disoluce tablet Venlafaxin 75 mg retard tablety v časových hodnotách porovnatelných s kapslemi Trelivor jsou uvedeny v následující tabulce.

Hod.	Uvolněné % účinné látky Trevilor retard 75 mg kapsle	Uvolněné % účinné látky Venlafaxin 75 mg retard tablety
2	15	19
4	45	45
8	76	75
12	88	88

Příklad 2

Stejným postupem byl získán Venlafaxin 150 mg

Venlafaxin 150 mg retard tablety

Výchozí látky	Hmotnost v g
Venlafaxin hydrochlorid	0,1697000
Methocel K 100M Premium EP	0,2000000
Stearát hořečnatý	0,0100000
Koloidní oxid křemičitý	0,0163000
Celková hmotnost jádra v g:	0,3960000
Eudragit L 30 D-55 (30 % vodná disperze)	0,0200000
(odpovídá sušině)	(0,006000)
Acetyltriethylcitrát	0,0012000
Talcum	0,0020000
Celková hmotnost tbl. v g	0,4052000

Disoluce tablet Venlafaxin 150 mg retard tablety v časových hodnotách porovnatelných s kapslemi Trelivor jsou uvedeny v následující tabulce.

Hod.	Uvolněné % účinné látky Trevilor retard 150 mg kapsle	Uvolněné % účinné látky Venlafaxin 150 mg retard tablety
2	16	26
4	42	49
8	70	76
12	81	89

Ukazuje se tedy, že tablety vyrobené tímto novým postupem jsou svými vlastnostmi shodné s již prodávanými přípravky, jejich výroba je jednoduchá a přitom tablety dosahují hmotnosti méně než 0,5 g.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Potahovaná tableta s obsahem venlafaxinu s řízeným uvolňováním, vyznačující se tím, že ve svém jádře obsahuje venlafaxin, popřípadě jeho sůl s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou, v množství 20 až 60 % hmotnostních, hydrofilní polymer v množství 30 až 70 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra, a 1 až 3 % hmotnostn vodou špatně prostupného nebo neprostupného polymeru ve svém potahu.
2. Potahovaná tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že její celková hmotnost nepřevyšuje 500 mg.
3. Potahovaná tableta podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že jako hydrofilní polymer v jádře obsahuje ester celulózy.
4. Potahovaná tableta podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že jako špatně prostupný polymer v potahu obsahuje akrylový polymer.
5. Potahovaná tableta podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že obsahuje 75 mg účinné látky, vztaženo na venlafaxin bázi, 100 až 200 mg methocelu K 100M Premium EP ve svém jádře a 3 až 10 mg Eudragitu L 30 D-55 ve svém potahu.
6. Potahovaná tableta podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že obsahuje 150 mg účinné látky, vztaženo na venlafaxin bázi, 150 až 300 mg methocelu K 100 M Premium EP ve svém jádře a 3 až 10 mg Eudragitu L 30 D ve svém potahu.
7. Způsob výroby tablety podle nároku 1 vyznačující se tím, že směs venlafaxinu a hydrofilního polymeru se promísí v homogenizačním zařízení, popřípadě se v dalším kroku přidá koloidní oxid křemičitý spolu se stearátem hořečnatým, po homogenizaci se směs briketuje, následně se upraví velikost částic tabletoviny a tabletuje se, přičemž se tablety potahují suspenzí vodou špatně prostupného polymeru, popřípadě spolu s talkem a acetyltriethylcitrátem.

Anotace

Název vynálezu: Potahovaná tableta s obsahem venlafaxinu nebo jeho solí s řízeným uvolňováním

Potahovaná tableta s obsahem venlafaxinu s řízeným uvolňováním, která ve svém jádře obsahuje venlafaxin, popřípadě jeho sůl s anorganickou nebo karboxylovou kyselinou, v množství 20 až 60 % hmotnostních, hydrofilní polymer v množství 30 až 70 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost jádra, a 1 až 3 % hmotnostní vodou špatně prostupného nebo neprostupného polymeru ve svém potahu, a způsob její výroby.

CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
LÉČIVA, a.s., Praha, CZ

filed on December 3, 2003

an application of the invention – file No. **PV 2003-3294**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

(Round stamp:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

6

Prague, November 9, 2004

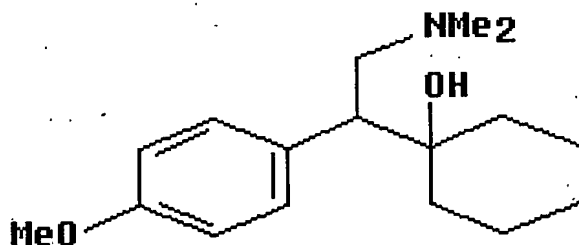
Coated tablet containing venlafaxin or its salts with controlled release

Technical Field

The present invention relates to a coated tablet of venlafaxin with controlled release, which is effected by combination of retardation effects in the core and in the coating of the tablet.

Background Art

The substance venlafaxin, of chemical name 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol, of formula I



I

has first been described in US patent 4,535,186. A venlafaxin-based preparation is used to treat depression and anxiety states.

Venlafaxin in the regularly used drug form is very quickly released into the blood stream and maximum concentrations in the blood plasma are obtained after 2 to 4 hours after administration; it is necessary to administer the drug every 6 to 8 hours. (EP 797 991). Even with such frequent administration, it is impossible to keep a constant level of drug in the blood plasma; concentration maximums and minimums always alternate. For these reasons, special attention has been devoted to development of such a drug form that would allow administering the drug once a day.

In EP patent 797 991 (line 11, p. 3), spheroids or particles of granulate are described, wherein the active substance is mixed with microcrystalline cellulose (MCC) and hydroxypropyl

methyl cellulose (HPMC), shaped into a spheroid, and subsequently coated with a mixture of ethyl cellulose and HPMC. A typical composition of the spheroid is 30 to 40 % of venlafaxin; 50 to 70 % of MCC, 0.25 to 1 % of HPMC; the coating accounts for 5 to 10 % of the weight. It is further stated in the cited patent that attempts to develop an ordinary type of tablet with controlled release, i.e. tablets containing a gel-forming cellulose derivative, fail. They are either physically unstable (i.e. they do not have sufficient compressibility or have capping problems) or no uniform release over 24 hours is achieved, so that they can be administered only once a day (release of the whole tablet within 8 hours is typical for this classic solution). Only the spheroid-based solution of the drug form has brought, according to the mentioned patent, the desired effect of uniform release over 24 hours.

In the following table there are typical values of release of the drug form according to EP 797 991:

h	Released %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

However, production of spheroids is technologically demanding and requires special equipment. That is why efforts to achieve controlled release in the tablet have continued.

One of the possible solutions is mentioned in patent application WO 03055475. In principle, controlled release is solved by two different types of hydrophilic polymers in the tablet's core, one of which is highly viscous, while the other has low viscosity, and two different polymers in the tablet's coating, one of which is highly water-permeable and the other is purely or not at all water-permeable. An important feature of the mentioned invention includes also polyvinylpyrrolidone in the core, which is supposed to prevent reverse crystallization of venlafaxin during its release.

A typical formulation according to the cited application is in the following table:

Item	mg
Core	
Venlafaxin hydrochloride	169.7
Out of which the base	150
Polyvinylpyrrolidone K30	150
Methocel F50P	450
Methocel K100MP	70
Ludipres	173
Talc	5
Mg stearate	2
Coating	
HPMC Pharmacoat 606	22.695
HPMC phthalate	9.726
Tiethycitrate	2.598
Iron oxide	0.788
Titanium dioxide	2.373
Talc	0.324

The manufacture is performed by dissolving venlafaxin hydrochloride and polyvinylpyrrolidone in ethanol and spraying the solution onto Methocel F50P, which represents a low-viscosity hydrophilic polymer, in a fluidization granulator. The resulting granulate is dried and mixed with Methocel K100MP (a high-viscosity polymer), with Ludipres (lactose and polyvinylpyrrolidone) and magnesium stearate. The mixture is compressed. The tablet produced by this procedure is coated with a suspension of substances designed for the coating in a mixture of ethanol and water.

Dissolution values of thus obtained tablet, in time periods comparable with the capsules according to EP 797 991, are presented in the following table

h	Released %
---	---------------

2	22
4	39.6
8	60.7
12	74.9
24	95.5

It is apparent that thus prepared tablet succeeded in achieving a dissolution profile identical with the earlier described spheroids in the capsule.

However, disadvantages still rest in relatively complicated process of production of such tablet, high content of components in the tablet and, last but not least, the size of the tablet (weight about 1 g), which can be hard to swallow, especially for older patients.

However, it has now surprisingly turned out that it is possible to produce such a tablet with venlafaxin that provides desired dissolution profiles in a simple manufacturing process and which achieves, preferably, weights lower than 0.5 g.

Disclosure of Invention

The subject matter of the present invention provides a venlafaxin containing coated tablet with controlled release, which is characterized in containing, in its core, venlafaxin, or its salt with an inorganic or carboxylic acid, in amounts from 20 to 60 weight %, a hydrophilic polymer in amounts from 30 to 70 weight %, based on the weight of the core, and from 1 to 3 weight % of a water-poorly permeable or impermeable polymer in its coating.

Cellulose ester is preferably used as the hydrophilic polymer; an acrylic polymer is preferably used as the water-poorly permeable polymer.

The subject matter of the invention also includes production of tablets containing venlafaxin, or its salt with an inorganic or carboxylic acid, which is used to treat anxiety and depression. The essence of the manufacture of tablets resides in preparing a tablet material by dry mixing venlafaxin and the hydrophilic polymer, optionally with addition of colloidal silicon dioxide and magnesium stearate, followed by tableting and adjusting the size of particles of the tablet material. The mixture is compressed into tablets. The tablet produced via this procedure is

coated with an aqueous suspension of substances designed for coating, i.e. of the water-poorly permeable polymer, optionally along with talc and acetyl triethyl citrate.

The preparation of the tablet material is technologically simple, being limited only to technological steps that are not demanding with respect to energy and time. The method of preparation and choice of supplemental substances according to the invention, described herein, also ensure very good stability of the formulation and the desired physical properties of the drug form as well as the required dissolution profile identical with earlier-described venlafaxin containing capsules and tablets.

The tablet described in the present invention contains, besides the venlafaxin active substance, or its salt with an inorganic or carboxylic acid, other adjuvants, which bring about controlled release, namely a hydrophilic polymer, especially a cellulose ester, e.g. Methocel K 100M Premium EP, constituting the tablet core, and a water-poorly permeable polymer, especially an acrylic polymer, e.g. Eudragit L 30 D-55, in the tablet coating. Eudragit L 30 D-55 is a 30 % aqueous dispersion of an anionic copolymer of methacrylic acid, which solubilizes at pH 5.5. At pH lower than 5 the film is not soluble and it gradually dissolves from pH above 5.5. The tablet material further comprises substances that modify flow properties of the tablet material and antiadhesive substances, which facilitate the tableting process.

For obtaining the desired dissolution profile, the hydrophilic polymer, e.g. Methocel K 100M Premium EP, contained in the core, and the water-poorly permeable polymer, e.g. Eudragit L 30 D-55, contained in the coating, and their percentages are important according to this invention.

In a further embodiment, the tablet mixture contains substances that improve its flow properties and antiadhesive substances. The most advantageous substance for the described mixture is colloidal silicon dioxide (silica colloidalis anhydrica), preferably in amounts from 0.1 to 10 %, most preferably from 1 to 5 weight %, and magnesium stearate, preferably in amounts from 0.1 to 10 %, most preferably from 0.5 to 4 weight %).

The tablet material can be prepared from the above mixtures by dry mixing. For modifying the flow properties of the tablet material it is possible to prepare a briquette from the above mixture with subsequent adjustment of the particle size of the tablet material. Tablets are

made from thus prepared tablet material and subsequently coated with a coating material, e.g. Eudragit L 30 D-55, preferably in amounts from 1 to 3 weight %.

The process of production of the tablet material, cores and coated tablets described herein, as well as selection of adjuvants according to this invention allow to prepare a tablet material and solid drug forms with excellent physical parameters and required dissolution profile.

Examples

Example 1

Venlafaxin 75 mg retard tablets

Starting materials	Weight in g
Venlafaxin hydrochloride	0.0848400
Methocel K 100M Premium EP	0.1750000
Magnesium stearate	0.0050000
Colloidal silicon dioxide	0.0081600
Total weight of the core in g:	0.2730000
Eudragit L 30 D-55 (30 % aqueous dispersion) (corresponds to the dry matter)	0.0200000 (0.006000)
Acetyl triethyl citrate	0.0012000
Talc	0.0020000
Total weight of the tablet in g	0.2822000

A description of the technology of tablet preparation

1. Mixing I: the active substance and Methocel K 100M Premium EP are mixed in a homogenizing device for 15 minutes.
2. Mixing II: the final treatment is added – silicii dioxidum colloidal and magnesii stearas are mixed in the homogenizing device for 15 minutes.
3. Preparation of the briquette
4. Grinding – adjustment of the particle size of the tablet material

5. Tableting

6. Coating with aqueous suspension of Eudragit, talc and acetyl triethyl citrate.

For tablets with controlled release, the dissolution profile is an important variable. The dissolution profile of tablets produced via this procedure is in a very good agreement with the already registered and sold formulation Trevilor retard 75 mg and 150 mg, resp., of Wyeth-Pharma GmbH. The dissolution profile was measured using a standard procedure.

Dissolutions of Venlafaxin 75 mg retard tablets in time intervals comparable with capsules Trevivor are presented in the following table.

Hrs	Released % of the active substance Trevivor retard 75 mg capsules	Released % of the active substance Venlafaxin 75 mg retard tablets
2	15	19
4	45	45
8	76	75
12	88	88

Example 2

Venlafaxin 150 mg was obtained by the same procedure.

Venlafaxin 150 mg retard tablets

Starting materials	Weight in g
Venlafaxin hydrochloride	0.1697000
Methocel K 100M Premium EP	0.2000000
Magnesium stearate	0.0100000
Colloidal silicon dioxide	0.0163000
Total weight of the core in g:	0.3960000
Eudragit L 30 D-55 (30 % aqueous dispersion) (corresponds to the dry matter)	0.0200000 (0.006000)
Acetyl triethyl citrate	0.0012000

Talc	0.0020000
Total weight of the tablet in g	0.4052000

Dissolutions of Venlafaxin 150 mg retard tablets in time intervals comparable with capsules Trelivor are presented in the following table.

Hrs	Released % of the active substance Trevilor retard 150 mg capsules	Released % of the active substance Venlafaxin 150 mg retard tablets
2	16	26
4	42	49
8	70	76
12	81	89

It has turned out therefore that the tablets produced by the present new method have identical properties as the already sold formulations, their production is simple, and at the same time, tablets amount to less than 0.5 g in weight.

C L A I M S

1. A venlafaxin containing coated tablet with controlled release, characterized in that it contains venlafaxin, or its salt with an inorganic or carboxylic acid, in amounts from 20 to 60 weight %, a hydrophilic polymer in amounts from 30 up to 70 weight %, based on the weight of the core, in its core, and from 1 up to 3 weight % of a water-poorly permeable or impermeable polymer in its coating.
2. The coated tablet according to claim 1, characterized in that its total weight does not exceed 500 mg.
3. The coated tablet according to claim 1 or 2, characterized in that it contains a cellulose ester as the hydrophilic polymer in the core.
4. The coated tablet according to any of claims 1 to 3, characterized in that it contains an acrylic polymer as the water-poorly permeable polymer in the coating.
5. The coated tablet according to any of claims 1 to 4, characterized in that it contains 75 mg of the active substance, based on the venlafaxin base, from 100 to 200 mg of methocel K 100M Premium EP in its core and from 3 to 10 mg of Eudragit L 30 D-55 in its coating.
6. The coated tablet according to any of the claims 1 to 4, characterized in that it contains 150 mg of the active substance, based on the venlafaxin base, from 150 to 300 mg of methocel K 100M Premium EP in its core and from 3 to 10 mg of Eudragit L 30 D in its coating.
7. A method of production of the tablet according to claim 1, characterized in that a mixture of venlafaxin and a hydrophilic polymer is mixed in a homogenizing device, with optional subsequent addition of colloidal silicon dioxide along with magnesium stearate, after homogenizing the mixture is briquetted, subsequently the particle size of the tablet material is adjusted and compressing into tablets is carried, the tablets being coated with a suspension of the water-poorly permeable polymer, optionally along with talc and acetyl triethyl citrate.

Abstract

Title of Invention: Coated tablet containing venlafaxin or its salts with controlled release

A venlafaxin containing coated tablet with controlled release, which contains venlafaxin, or its salt with an inorganic or carboxylic acid, in amounts from 20 to 60 weight %, a hydrophilic polymer in amounts from 30 to 70 weight %, based on the weight of the core, in its core, and from 1 to 3 weight % of a water-poorly permeable or impermeable polymer in its coating, and a method of preparation thereof.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.